



# UNIVERSITY OF TAMPERE

This document has been downloaded from  
Tampub – The Institutional Repository of University of Tampere

## *Publisher's version*

Authors: Ilveskoski Erkki, Nikus Kjell, Tanner Minna, Eskola Markku  
Name of article: Solunsalpaajahoidon aiheuttama sepelvaltimotautikohtaus  
Year of publication: 2009  
Name of journal: Duodecim  
Volume: 125  
Number of issue: 9  
Pages: 997-1001  
ISSN: 0012-7183  
Discipline: Medical and Health sciences / Internal Medicine  
Language: fi  
School/Other Unit: School of Medicine

## URL:

[http://www.duodecimlehti.fi/web/guest/etusivu?p\\_p\\_id=dlehtihaku\\_view\\_article\\_WAR\\_dlehtihaku&p\\_p\\_action=1&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&dlehtihaku\\_view\\_article\\_WAR\\_dlehtihaku\\_spape=%2Fportlet%2Faction%2Fdlehtihakuartikkeli%2Fviewarticle%2Faction&dlehtihaku\\_view\\_article\\_WAR\\_dlehtihaku\\_tunnus=duo98014&dlehtihaku\\_view\\_article\\_WAR\\_dlehtihaku\\_p\\_frompage=haku&dlehtihaku\\_view\\_article\\_WAR\\_dlehtihaku\\_hakusana=Solunsalpaajahoidon+aiheuttama](http://www.duodecimlehti.fi/web/guest/etusivu?p_p_id=dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku&p_p_action=1&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_spape=%2Fportlet%2Faction%2Fdlehtihakuartikkeli%2Fviewarticle%2Faction&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_tunnus=duo98014&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_p_frompage=haku&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_hakusana=Solunsalpaajahoidon+aiheuttama)

URN: <http://urn.fi/urn:nbn:uta-3-808>

All material supplied via TamPub is protected by copyright and other intellectual property rights, and duplication or sale of all part of any of the repository collections is not permitted, except that material may be duplicated by you for your research use or educational purposes in electronic or print form. You must obtain permission for any other use. Electronic or print copies may not be offered, whether for sale or otherwise to anyone who is not an authorized user.

# Solunsalpaajahoidon aiheuttama sepelvaltimotautikohtaus

Kapesitabiini on mm. paksusuoli- ja rintasyövän hoidossa laajasti käytetty 5-fluorourasiiliksi metaboloituva suun kautta otettava solunsalpaaja. Sen sydämeen kohdistuvien haittavaikutuksien on ajateltu olevan harvinaisia. Kuvaamme neljä potilasta, joille ilmaantui sepelvaltimotautikohtaus kapesitabiinihoidon aikana sepelvaltimospasmin pohjalta. Tämä haittavaikutus kannattaa muistaa kapesitabiinia käyttävän potilaan rintakipuoireiden yhtenä syynä, ja lääkkeen käyttö tulee tätä epäiltäessä lopettaa.

**Kapesitabiini** on etenkin levinneen kolorektaali- ja rintasyövän hoitoon laajassa käytössä oleva, suun kautta otettava fluoropyrimidiinikarbamaatti, joka metaboloituu vasta kasvainkudoksessa sytotoksiseksi 5-fluorourasiiliksi (5-FU). Se on korvannut laajalti infuusiona annettavan 5-FU:n käytännöllisyytensä vuoksi. Kapesitabiinin tyypillisiä haittavaikutuksia ovat ripuli ja palmaarisplantaarinen erytrodystesiesia eli ns. käsi-jalkaoireyhtymä (Walko ja Lindley 2005, Ristamäki ym. 2006), mutta sydänhaittojen riskiä on pidetty varsin pieneenä. Vuosikymmeniä käytössä olleen 5-FU:n on pitkään tiedetty aiheuttavan noin 10 %:lle potilaista varianttiangiinan kaltaisen taudinkuvan sepelvaltimon supistumisen pohjalta, mutta myös kapesitabiiniilla näyttää olevan sepelvaltimon supistumista lisäävä ominaisuus huolimatta lääkkeen erilaisesta metaboliasta (Schnetzler ym. 2001, Frickhofen ym. 2002). Kuvaamme neljä potilasta, joille kehittyi sepelvaltimotautikohtauksen taudinkuva pian kapesitabiinihoidon aloittamisen jälkeen (TAULUKKO).

## Omat potilaat

**Potilas 1.** Hypotyreoosia sairastavalla 54-vuotiaalla naisella ei ollut sepelvaltimotaudin riskitekijöitä. Hänellä todettiin umpisuolen alueen adenokarsinooma. Se hoidettiin oikean puolen hemikolektomialla, ja liitännäishoidoksi aloitettiin kapesitabiinilääkitys. Potilaan otettua lääkettä kahden päivän ajan hänelle ilmaantui aamulla raskaassa työssä laaja-alainen vasempaan käteen säteilevä tyypillinen angina pectoris -oire. Kipu helpotti välillä mutta palasi uudelleen levoissa, ja vajaan viiden tunnin kuluttua ensimmäisestä kipukohtauksesta EKG:ssä (KUVA) todettiin laaja-alaiset ST-tason nousut.

Päädyttiin välittömään sepelvaltimoiden varjoaine-kuvaukseen, ja siinä havaittiin yllättäen avoimet sepelvaltimot lukuun ottamatta lievää kaventumaa vasemman kiertävän sepelvaltimon vinossa sivuhaarassa (LOM). Virtaus sepelvaltimoissa oli normaalia. Sydämen kaikukuvauksessa todettiin vasemman kammi-on lateraaliseinämän lievä liikehäiriö ja kohtalainen hiippaläpän vuoto takapurjeen prolapsin pohjalta. Jo tässä vaiheessa heräsi epäily sepelvaltimospasmist ja aloitettiin diltiatseemilääkitys. Kapesitabiinin käyttö lopetettiin. Sydänvalvonnassa EKG-muutokset korjaantuivat muutamassa tunnissa eikä Q-aaltoja kehittynyt. Rintakipu palasi kertaalleen seuraavana yönä, mutta ST-välin muutoksia ei enää kehittynyt. Sydämen kaikukuvauksessa nähty liikehäiriö oli korjaantunut ja ejektiofraktio oli 74 %. Troponiini T -pitoisuus suureni vain hieman (0,08 µg/l). Potilas kotiutui kolmantena päivänä oireettomana.

**Potilas 2.** 52-vuotiaalla miehellä todettiin keväällä 2008 paksusuolisyöpä, jonka vuoksi tehtiin hemikolektomia. Imusolmukkeissa havaittiin etäpesäkkeitä ja hoidoksi aloitettiin kapesitabiinilääkitys. Potilaalla ei ollut lainkaan kardiovaskulaarisairauksien tavanomaisia riskitekijöitä. Kolmen vuorokauden kuluttua kapesitabiinilääkityksen aloituksesta potilaalle ilmaantui lentopalloa pelatessa tyypillinen angina pectoris -oire. Kipu helpottui itsestään mutta uusiutui jälleen rasituksessa, ja potilas tuli seuraavana päivänä sairaalatutkimuksiin.

EKG:ssä ei ollut poikkeavaa, ja plasman troponiini T -pitoisuus pysyi seurannassa pienenä. Rasitus-

TAULUKKO. Kapesitabiinilääkityksestä sepelvaltimospasmin saaneiden potilaiden kliiniset tiedot.

	Potilas 1	Potilas 2	Potilas 3	Potilas 4
Sukupuoli	Nainen	Mies	Mies	Nainen
Ikä (v)	54	51	67	70
Syöpäsairaus	Paksusuolisyöpä	Paksusuolisyöpä	Peräsuolisyöpä	Paksusuolisyöpä
Kapesitabiiniannos (mg/vrk/m²)	2 000	2 000	2 250	2 000
Oire	Angina pectoris raskautuksessa ja levossa	Angina pectoris raskautuksessa	Angina pectoris levossa	Angina pectoris levossa
Aika lääkehoidon aloituksesta oireisiin (vrk)	3	4	3	3
Suurin troponiini T -pitoisuus (µg/l)	0,08	< 0,03	< 0,03	< 0,03
EKG-muutos	Inferolateraalinen ST-nousu (I, II, aVF, V <sub>3-6</sub> )	Ei ST-muutoksia lepo-EKG:ssä. Raskautuskokeessa ST-nousu kytkennässä I ja hypotensio	Lateraalinen ST-nousu (I, aVL, V <sub>3-6</sub> ), oikean puolen haarakatkos	Inferolateraalinen ST-nousu (I, II, aVF, V <sub>5-6</sub> )
Angiografialöydös	Vinossa sivuhaarassa alle 50 %:n ahtauma	Avoimet sepelvaltimot	Vasemman eteen laskevan sepelvaltimohaaran b-osassa alle 50 %:n kaventuma	Avoimet sepelvaltimot

kokeessa todettiin ST-tason nousu kytkennässä I ja lievästi laskeva verenpaine raskautuksen lopulla. Päädyttiin suorittamaan sepelvaltimoiden varjoainekuvaukseen. Siinä havaittiin avoimet, sileäseinäiset sepelvaltimot. Potilaan oireiden katsottiin johtuvan koronaaireisista ja kapesitabiinin käyttö lopetettiin. Sairaalahoidon aikana oireet eivät enää uusiutuneet ja lääkityksenä alettiin käyttää ainoastaan asetyylisalisyylihappoa 100 mg/vrk.

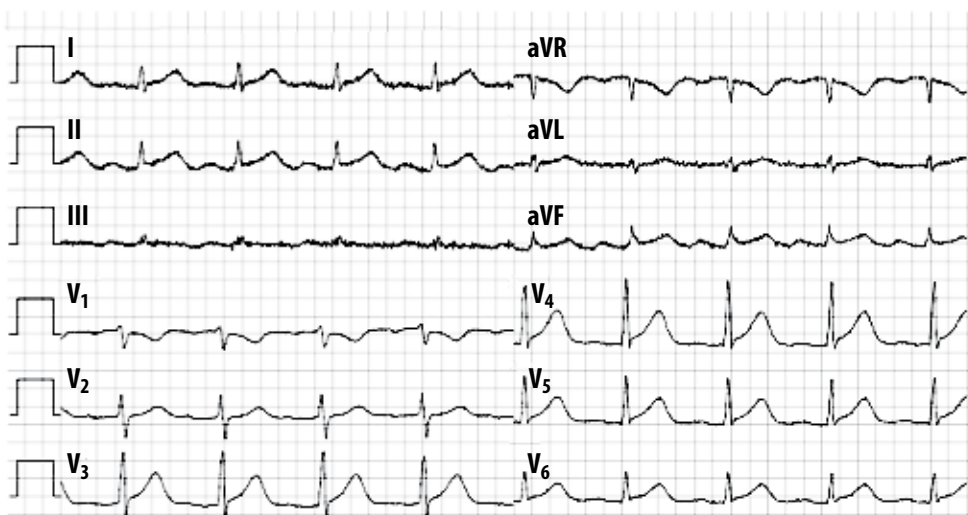
**Potilas 3.** 67-vuotias mies sairasti tyypin 2 diabetesta, hypertensiota ja sydämen vajaatoimintaa. Kroonisen eteisvärinän vuoksi hän käytti pysyvästi varfariinia. Potilas tuli yliopistosairaalan sisätauti-osiin kärsittyään kolme vuorokautta ajoittaisista rintakipuoireista. Kävi ilmi, että potilaalle oli aloitettu neljä vuorokautta aiemmin kapesitabiinihoito lantion alueen imusolmukkeisiin metastasoineen peräsuolilaskarinooman hoidoksi. Ensivassa ja myöhemmin sydänvalvonnassa esiintyi useita rintakipukohtauksia ja näiden aikana EKG:ssä todettiin itsestään korjaantuva lateraalinen ST-segmentin nousu. Sepelvaltimoiden varjoainekuvaukseen osoitti vasemman sepelvaltimon eteen laskevassa haarassa (LAD) alle 50 %:n ahtauman. Muutos ei sovi anatomisesti potilaan EKG:ssä todettuihin ST-tason muutoksiin, ja oireiden tulkittiin aiheutuvan kapesitabiinilääkityksen provosoimasta

sepelvaltimospasmin. Lääkitys lopetettiin, ja potilas kotiutui oireettomana viikon sairaalajakson jälkeen nauttimaan elämänsä jälkeistä elämästä.

**Potilas 4.** 70-vuotiaalla naisella oli sepelvaltimotautin riskitekijöinä kohonnut verenpaine ja hyperkolesterolemia. Hänelle oli ilmaantunut ilta- ja aamukipuihin puristava rintakipu, johon mieheltä saatu nitraatti auttoi. Kipu uusiutui hieman ennen puoltayötä, jolloin potilas hakeutui yliopistosairaalaan sisätauti-osiin.

EKG:ssä nähtiin inferolateraalinen ST-nousu. Päädyttiin välittömään sepelvaltimoiden varjoainekuvaukseen, ja siinä todettiin avoimet sepelvaltimot. Vasemman kammion kineangiografiassa ejektiofraktio oli normaali, eikä aortografiassa todettu dissektioitumaa. Sydämen kaikukuvauksessa vasen kammio supistui normaalisti, mutta keuhkovaltimopaine arvioitiin kohonneeksi 55 mmHg:iin. Keuhkoembolia suljettiin pois keuhkovaltimoiden tietokonetutkimuksella. Selvisi, että potilaalle oli kolme vuorokautta aiemmin annettu ensimmäinen kapesitabiinihoito maksan levinneen paksusuolisyövän hoidoksi.

Seuraavan vuorokauden aikana sydänvalvonnassa rintakipuoireisto toistui ja samanaikaisesti nähtiin EKG:ssä inferolateraalinen ST-nousu. Oire tulkittiin johtuvaksi kapesitabiinin aiheuttamasta sepelvaltimo-



**KUVA.** Inferolateraalinen ST-segmentin nousu (kytkennät I, II, aVF ja V<sub>3-6</sub>) potilaan 1 EKG:ssä.

spasmista. Lievää rintakipua esiintyi ajoittain vielä kahden päivän aikana. Potilaan kotilääkitykseen jäi jo ennestään käytössä ollut asetyylisalisyylihappo (100 mg/vrk), ja lisäksi aloitettiin verapamiilihoito. Kapesitabiiniin luovuttiin.

## Pohdinta

Kapesitabiini on aihiolääke, joka maksassa tapahtuvan alkuvaiheen metabolian jälkeen muuntuu pääasiassa vasta kasvainkudoksessa tymidiinifosforylaasin vaikutuksesta 5-FU:ksi. Siten 5-FU-pitoisuus seerumissa jää murtoosaan 5-FU-infuusioiden pitoisuuksista. Normaalkudoksien tymidiinifosforylaasientsyymiin aktiivisuus kuitenkin vaihtelee eri potilaiden välillä, mikä voi teoriassa johtaa 5-FU-pitoisuuden yksilöllisiin eroihin sydämessä ja sepelvaltimoiden seinämässä (Walko ja Lindley 2005). 5-FU:n tiedetään lisäävän sepelvaltimoiden supistumista aiheuttavan endoteeliin 1:n eritystä (Porta ym 1998), mutta 5-FU:hun liittyvän verisuonispasmin mekanismia ei tunneta tarkasti. Tymidiinifosforylaasin ekspression on todettu lisääntyneen myös ateroskleroottisissa plakeissa (Boyle ym. 2000), ja siten on mahdollista, että 5-FU-pitoisuudet kasvavat paikallisesti suuremmiksi sepelvaltimoiden ateroskleroosia sairastavilla

altistaen valtimospasmeille. Tupakoinnin tiedetään olevan yhteydessä varianttiangiinaan (Sugiishi ja Takatsu 1993), joten se saattaisi olla myös kapesitabiiniin liittyvälle koronaarispasmiin altistava tekijä. Yksikään potilaistamme ei kuitenkaan tupakoinut, eikä tästä yhteydestä löydy mainintaa kirjallisuudesta.

5-FU-hoitoon liittyvä kardiotoxisuus on ollut tiedossa vuosien ajan ja sydänhaittoja arvioidaan esiintyvän 5–18 %:lla potilaista antotavan mukaan (Jensen ja Sorensen 2006). Näiden haittavaikutusten ilmaantumisen on epäilty korreloivan 5-FU-pitoisuuksiin seerumissa, koska niitä esiintyy enemmän pitkien ja suuriannoksisten infuusioiden yhteydessä (Kosmas ym. 2008). Kapesitabiiniin on ajateltu liittyvän vähemmän sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia, mutta ulkomailla on julkaistu muutamia tapausselostuksia kapesitabiinin sydänhaittoista (Schnetzler ym. 2001, Frickhofen ym. 2002, Goldsmith ym. 2008). Hiljattain julkaistussa 644 potilaan prospektiivisessä tutkimuksessa 5,5 %:lle kapesitabiinihoitoa ja 6,3 %:lle jatkuvaa 5-FU-infuusiota saaneista ilmaantui sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia (Kosmas ym. 2008). Kapesitabiinin aiheuttamia haittoja sai yhteensä kuusi potilasta, joista kolmen taudinkuva sopi sepelvaltimospasmiin. Sepelvaltimospasmiin viittaava angi-

na pectoris -oireisto alkaa tyypillisesti muuttaman päivän kuluessa kapesitabiinilääkityksen aloittamisesta, ja oireet voivat ilmaantua sekä levossa (Schnetzler ym. 2001, Frickhofen ym. 2002) että rasituksessa (Goldsmith ym. 2008). Tyypillinen EKG-muutos on laajalainainen ST-segmentin nousu (Schnetzler ym. 2001, Goldsmith ym. 2008) kuten osalla potilaistamme. Verisuonia laajentavilla lääkkeillä kuten nitraateilla ja kalsiuminsalpaajilla saadaan yleensä hyvä hoitovaste, mikä tukee sitä ajatusta, että oireiden ja löydösten taustalla on nimenomaan sepelvaltimospasmi. Oireet häviävät yleensä vuorokauden kuluessa kapesitabiinin käytön lopettamisen jälkeen, mutta myös useita päiviä kestänyt oireisto on kuvattu (Frickhofen ym. 2002).

Kaikkien kuvaamiemme potilaiden taudinkuva sekä vaste nitraattiin tai kalsiuminsalpaajiin oli aiemmin tapauselostuksissa kuvattun kaltainen (taulukko). Potilaidemme tapauksessa ei ole suoraa osoitusta sepelvaltimospasmista. Spasmia provosoivien lääkeaineiden antaminen angiografian yhteydessä ei ole käytäntönä Suomessa, eikä niitä annettu omille potilaillemmekaan. Spasmia vastaan puhuu se, että kaikilla potilailla sepelvaltimoiden virtaus oli normaalia, mutta toisaalta kaikkia oli lääkitty nitraateilla ennen kuvausta. Lisäksi tiedetään, että sepelvaltimospasmissa virtaus on häiriintynyt vain spasmikohtauksen aikana. Yhdenkään potilaan oireet tai löydökset eivät sovi muuhun rintakipua ja ST-segmentin ohimeneviä muutoksia aiheuttavaan tilaan, kuten takotsubo-oireyhtymään (Lindroos ym. 2003), keuhkoemboliaan tai perimyokardiittiin. Lääkehaittateoriaa tukee vahvasti se, että oireet ilmaantuivat potilaille pian lääkityksen aloittamisen jälkeen ja hävisivät nopeasti kapesitabiinin käytön lopettamisen jälkeen eikä oireisto palannut seurannassa. Osalla potilaistamme oli sepelvaltimoissa lieviä seinämuutoksia merkinä taustalla olevasta sepelvaltimoiden ateroskleroosista, joka voisi olla spasmin altistava tekijä edellä kuvattulla mekanismilla.

Kapesitabiini lienee kardiologian alalla puolella melko tuntematon lääkeaine, mutta se on

sen käyttöön näyttää kiistatta liittyvän varsin vaarallinen haittavaikutus. Olemme viimeisen vuoden aikana kohdanneet sairaalassamme kuvatut neljä potilasta, joiden taudinkuva sopi kapesitabiinin aiheuttamaan sepelvaltimospasmiin. Nämä tapaukset korostavat jälleen kerran esitetöiden tärkeyttä kliinisessä diagnostiikassa ja muistuttavat lääkkeiden haittavaikutusten huomioimisesta käytännön potilastyössä. Niinpä kapesitabiinia määrättäessä tulee tarkasti pohtia lääkehoidon saatavia hyötyjä ja haittoja. Potilasta tulee informoida erityisesti valtimospasmiin liittyvistä oireista. Tämän informaation arvo korostuu etenkin valtimotautia sairastavilla. ■

**ERKKI ILVESKOSKI, LT, erikoislääkäri, apulaisopettaja**  
Pirkanmaan sairaanhoitopiiri, Sydänkeskusliikelaitos  
PL 2000, 33521 Tampere  
ja Tampereen yliopisto, lääketieteen laitos

**KJELL NIKUS, LL, erikoislääkäri**  
Pirkanmaan sairaanhoitopiiri, Sydänkeskusliikelaitos

**MINNA TANNER, dosentti, erikoislääkäri**  
TAYS:n syöpätautien klinikka

**MARKKU ESKOLA, LT, erikoislääkäri**  
Pirkanmaan sairaanhoitopiiri, Sydänkeskusliikelaitos

#### KIRJALLISUUTTA

- Boyle JJ, Wilson B, Bicknell R, Harrower S, Weissberg PL, Fan TP. Expression of angiogenic factor thymidine phosphorylase and angiogenesis in human atherosclerosis. *J Pathol* 2000;192:234–42.
- Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, Fuhr HG, Andrasch H, Sigmund M. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2002;13:797–801.
- Goldsmith YB, Roistacher N, Baum MS. Capecitabine-induced coronary vasospasm. *J Clin Oncol* 2008;26:3802–4.
- Jensen SA, Sorensen JB. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:487–93.
- Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, ym. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:75–82.
- Porta C, Moroni M, Ferrari S, Nastasi G. Endothelin-1 and 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *Neoplasma* 1998;45:81–2.
- Lindroos M, Granér M, Turto H, Kupari M. Järkytyksen aiheuttama sydänhalvauksen – Takotsubon ilmiö. *Duodecim* 2003;119:1983–6.
- Ristamäki R, Österlund P, Pyrhönen S. Levinneen paksu- ja peräsuolisyövän hoito. *Suom Lääkäril* 2006;61:189–93.
- Schnetzler B, Popova N, Collao Lamb C, Sappino AP. Coronary spasm induced by capecitabine. *Ann Oncol* 2001;12:723–4.
- Sugiishi M, Takatsu F. Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation* 1993;87:76–9.
- Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clin Ther* 2005;27:23–44.

## Summary

### **Coronary artery disease attack caused by cytotoxic chemotherapy**

Capesitabine is a orally administered cytotoxic drug metabolized to 5-fluorouracil and is widely used in large intestine cancer and breast cancer therapy. Its adverse effects against the heart have been considered to be rare. We describe four patients, who were diagnosed with an attack of coronary artery disease during capesitabine therapy on the basis of coronary spasm. This adverse effect should be kept in mind as a cause of chest pain symptoms and the medication discontinued in a suspected case.

### **SIDONNAISUUDET**

**ERKKI ILVESKOSKI:** Ulkomaan kongressimatka terveydenhuollon tai lääkealan yrityksen maksamana (AstraZeneca, Merck, MSD ja Medtronic).

**KJELL NIKUS:** Toiminut lääkeyritysten MSD Finland Oy, Sanofi Aventis, Novartis ja Bristol-Myers Squibb tilaisuuksissa esiintyjänä ja osallistunut lääkeyrityksen Boston Scientific kustannuksella ulkomaiseen kongressiin.

**MINNA TANNER:** Ei ilmoitusta.

**MARKKU ESKOLA:** Osallistunut Sydänkeskusliikelaitoksen määräämänä ulkomaiseen koulutukseen Boehringer-Ingelheimin ja Astra-Zenecan tukemana.